

Untersuchungen zur neurotoxischen Wirkung von Oxacillin,
Cloxacillin und Dicloxacillin am Kaninchen

H. Kubitzka

Mainz 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0085

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der

Johannes Gutenberg Universität Mainz

Untersuchungen zur neurotoxischen Wirkung von Oxacillin,

Cloxacillin und Dicloxacillin am Kaninchen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes
Gutenberg Universität Mainz - den Medizinischen Fachbe-
reichen vorgelegt von

Herbert Kubitza

aus Frankfurt/M.

Mainz, 1975

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. Straub

Referent: Prof. Dr. med. Höffler

Korreferent: Prof. Dr. med. Wolff



INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	Seite 1
2.	Material und Methodik	Seite 2
2.1.	Material	Seite 2 - 3
2.2.	Methodik	Seite 4
2.2.1.	EEG-Elektrodenimplantation	Seite 4
2.2.2.	Infusionstechnik	Seite 5
2.2.3.	EEG-Ableitung	Seite 6
2.2.4.	Bestimmung der Penicillin- Blut-Spiegel	Seite 6 - 9
2.2.5.	Kontrollversuche	Seite 10
2.2.6.	Statistisches Auswertungs- verfahren	Seite 10 - 11
3.	Ergebnisse	Seite 11
3.1.	Oxacillin	Seite 11 - 12
3.2.	Cloxacillin	Seite 12 - 13
3.3.	Dicloxacillin	Seite 13
3.4.	Statistische Auswertung der Ergebnisse	Seite 13 - 14
4.	Diskussion	Seite 15 - 18
5.	Zusammenfassung	Seite 18 - 19
	Abbildung 1	Seite 20
	Abbildung 2	Seite 21
	Abbildung 3	Seite 22
	Abbildung 4	Seite 23
	Literaturverzeichnis	Seite 24 - 27

Untersuchungen zur neurotoxischen Wirkung von Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin am Kaninchen

1. Einleitung

Die Bedeutung der Penicilline liegt in ihrer hohen antibakteriellen Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen. Im Rahmen einer zunehmend erforderlichen höheren Dosierung von Penicillinen wurde in neuerer Zeit mehrfach über neurotoxische Nebenwirkungen berichtet, z. B. für Penicillin G (Hewitt, Weinstein, Hitzenberger, New, Dobbel, Oldstone, Bloomer, Smith, Conway, Bormann, Seamans, Zinner, Deisenhammer und Kurtzmann), Carbenicillin (Love et Salter, Kurtzmann, Whelton, Solberg), Cloxacillin (Conway) und Dicloxacillin (Köhler).

Die neurotoxischen Symptome bestanden u. a. aus Trübungen des Sensoriums, neuromuskulärer Irritabilität, Halluzinationen, Myoklonien, sowie herdförmigen und generalisierten Krampfanfällen. Für dieses schwere Zustandsbild wurde der Terminus "Penicillin-Encephalopathie" geprägt (Johnson, Walker 1945).

In der vorliegenden Arbeit soll in diesem Zusammenhang die Wirkung von Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin auf das Zentralnervensystem des Kaninchens untersucht werden.

2. Material und Methodik

2.1. Material

Als Versuchstiere wurden ausschließlich weibliche Hauskaninchen mit einem Gewicht zwischen 2,1 kg und 2,6 kg verwendet. Die Tiere wurden unter Standardbedingungen gehalten und mit ALTROMIN^R und Leitungswasser ernährt.

Alle drei untersuchten Präparate sind halbsynthetische Penicilline der Isoxazolylgruppe, die durch ihre Säurefestigkeit, Penicillinasebeständigkeit und besonders durch ihre hervorragende Wirkung gegenüber Staphylokokken ausgezeichnet sind (1).

a) Oxacillin (5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-Penicillin-Na-monohydrat / $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$)

Verwandt wurde das Handelspräparat STAPENOR^R.

b) Cloxacillin (5-Methyl-4-o-chlor-phenyl-4-isoxazolyl-Penicillin-Na-monohydrat / $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S \cdot H_2O$)

Verwandt wurde das Handelspräparat ORBENIN^R.

c) Dicloxacillin (5-Methyl-3-(2,6-dichlorphenyl)-4-isoxazolyl-Penicillin-Natrium-monohydrat / $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S \cdot H_2O$)

Verwandt wurde das Handelspräparat DICHLOR - STAPENOR^R.

Tabelle 1 Physiko-chemische Eigenschaften der untersuchten Penicilline

Internationale Bezeichnung	Strukturformel R = 6-Aminopenicillansäure $C_{18}H_{12}N_2O_3S$	Serumeiweißbindung bei 2 - 4 %/ml und bei 37 °C. (1)	Verteilungskoeffiz. Spektrometrische Bestimmung zwischen Isobutanol und Phosphat-Puffer pH 7,4 (2)	pH der Lösung	Osmolarität in m Osmol
Oxacillin		88 %	$1,287 \pm 0,111$	6,4	198
Cloxacillin		92 %	$1,781 \pm 0,136$	5,8	188
Dicloxacillin		96 %	$4,149 \pm 0,327$	6,4	147

(1) Heilmeyer, L. Plömbel, M. Otten, H.: Antibiotikafibel 3. Auflage, Stuttgart 1969

(2) Wehrauch, T. R., et al: Cerebral Toxicity of Penicillins in Relation of their Hydrophobic Character (in Vorbereitung)

2.2. Methodik

2.2.1. EEG-Elektrodenimplantation

1 g Trockensubstanz EVIPAN^R-Natrium wurde in 100 ml Aqua bidest. gelöst. Mit bis zu 15 ml (ca. 67 mg/kg) dieser Lösung wurde ein Kaninchen durch Injektion in die rechte Ohrrendvene narkotisiert. Anschließend wurde am Schädel des Tieres die Kreuzungsstelle der sutura sagittalis und coronaria aufgesucht. Über diesem Bezirk wurde Haut und Periost in einer Länge von etwa 3 cm gespalten. Das Periost wurde stumpf nach parietal geschoben, und in dem von den Schädelnähten gebildeten Koordinatensystem wurden vier Punkte jeweils im Abstand von 4 mm von den Nahtlinien markiert. An diesen Punkten wurde nun die Kalotte mittels eines elektrischen Bohrers von 0,8 mm durchbohrt und die Bohrlöcher mittels eines Gewindeschneiders mit einem Gewinde versehen. Anschließend wurden vier 1 mm starke Silberdrahtelektroden in die vorbereiteten Löcher eingeschraubt und zusätzlich mit dem schnellhärtenden Zweikomponenten Kunststoff TECHNOVIT^R fixiert. Durch diesen zugleich als Wundverband dienenden Kunststoff wurden die Elektroden gut isoliert, so daß später ein störungsfreies bipolares EEG abgeleitet werden konnte. Drei Tage später, nachdem sich das Tier erholt hatte, wurde der eigentliche Versuch durchgeführt.

2.2.2. Infusionstechnik

Den jeweils 6 Versuchstieren wurden 2,6 mMol/kg (ca. 1,05 g/kg Oxacillin, 1,14 g/kg Cloxacillin, 1,21 g/kg Dicloxacillin) des zu untersuchenden Penicillin-Natrium-Monohydrats, in 50,0 ml Aqua bidest. gelöst, infundiert. (1 mMol = 1 Millionstel des Molekulargewichtes in Gramm.) Bei den untersuchten Penicillinen beträgt das Molekulargewicht:

Oxacillin	441,45
Cloxacillin	475,89
Dicloxacillin	510,34

Die Menge des verabreichten Medikaments von 2,6 mMol/kg wurde aus folgenden Gründen gewählt: Während einer Vorversuchsreihe waren je einem Tier 5,8 mMol/kg Oxacillin bzw. 5,4 mMol/kg Cloxacillin oder 4,9 mMol/kg Dicloxacillin, gelöst in 50,0 ml Aqua bidest. infundiert worden. Da alle Tiere in einem Zeitraum von 21 - 35 Minuten unter Krampferscheinungen ad exitum kamen, und der Beobachtungszeitraum daher zu kurz bemessen war, wurde die Dosis auf 2,6 mMol/kg reduziert. Als Dauerinfusionsapparat diente ein Perfusor UNITA (Braun, Melsungen). Dieses Gerät infundierte pro Minute 1 ml der Penicillinlösung, d. h. ca. 0,051 mMol/kg Min.

2.2.3. EEG-Ableitung

Die während des gesamten Versuchs zu registrierenden Hirnströme des Tieres wurden auf einem Großbildoszillographen OS 47 der Firma Hellige dargestellt und während der Infusionsdauer alle 10 Minuten und danach bis zur 120. Minute alle 20 Minuten mittels eines Registriergerätes, Registrierteil 19, Hellige, aufgezeichnet. Es wurde ein Papiervorschub von 30 mm/sec gewählt. Dadurch konnte das EEG visuell und zusätzlich semiquantitativ ausgewertet werden, indem die Anzahl der Spitzenpotentiale pro 10 Sekunden in den aufgezeichneten Intervallen gezählt wurden. Die Spitzenpotentiale erwiesen sich als günstiger Parameter zum qualitativen Vergleich der neurotoxischen Wirkungen der untersuchten Penicilline.

2.2.4. Bestimmung der Penicillin-Blut-Spiegel

Die Blutentnahme zur Penicillinblutspiegelbestimmung erfolgte alle 10 Minuten einschließlich der 60. Minute und weiterhin alle 20 Minuten einschließlich der 120. Minute. Es wurden jeweils 0,1 ml Venenblut mittels einer Enzympipette entnommen und mit 0,9 ml Aqua bidest. vermischt. Nach Versuchsende wurde das Tier für weitere zwei Stunden beobachtet. Im allgemeinen werden die Konzentrationen eines Pharmakons im Serum und nicht im Vollblut bestimmt (1).

Wegen der hierzu erforderlichen größeren Blutmenge bestimmten wir stattdessen die Penicillinkonzentration im hämolysierten Vollblut. Die Bestimmung der Penicillin-Blut-Konzentration erfolgte mit der Methode des Plattenlochtests nach Bauer et al. Diese Untersuchung wird durchgeführt, indem ein Testkeim, im vorliegenden Falle *Bacillus subtilis* ATC 6633, gleichmäßig in einem festen Nährboden verteilt wird. Durch ein auf den Nährboden aufgebrachtes Antibiotikum wird der Keim in seinem Wachstum gehemmt. Der Bezirk, in dem kein Keimwachstum stattgefunden hat, wird Hemmhof genannt. Durch den Vergleich der Hemmhofgröße des zu untersuchenden Penicillins mit der Hemmhofgröße einer Standardlösung kann die unbekannte Penicillinkonzentration rechnerisch oder graphisch ermittelt werden (D. Höffler, Bauer et al).

Herstellung des Standards

Da die Bestimmung der Penicillin-Blut-Konzentration auf einem biologischen Test beruht, bei dem zwei Hemmhofgrößen miteinander verglichen werden, war größte Sorgfalt bei der Herstellung des Standards und beider Beschickung der Platten anzuwenden. Diese Forderung konnte durch die Verwendung einer EPPENDORF-Dosierspritze, die 0,1 ml faßt, erfüllt werden. Die Abweichungen dieser Dosierspritzen werden mit $\pm 2\%$ angegeben (16). Bei Oxacillin und Cloxacillin wurden zum Ansatz der Standardstammlösungen je 2,0 g auf

einer Analysenwaage abgewogen und in 1000,0 ml Aqua bidest. gelöst. Somit betrug die Konzentration 2,0 mg/ml. Diese Stammlösungen wurden in Dosen zu 1,0 ml tiefgefroren, um eine halbe Stunde vor der Beschickung der Testplatten aufgetaut zu werden.

Alle, dem Kaninchen entnommenen Blutproben, einschließlich des Leerwerts, wurden mit Aqua bidest. im Verhältnis 1 : 10 verdünnt, so daß nun eine Blutkonzentration von 1 : 100 vorlag. Nun wurden 0,1 ml der entsprechenden Penicillinstammlösung mit 0,9 ml des Leerblutes vermischt, so daß nun im Standard I eine Konzentration von 200 mcg/ml vorlag. Hierauf wurde in einer Verdünnungsreihe mit dem Leerblut im Verhältnis 1 : 2 Penicillinkonzentrationen von 100 mcg/ml, 50 mcg/ml, 25 mcg/ml, 12,5 mcg/ml und 6,25 mcg/ml hergestellt.

Bei Dicloxacillin wurde entsprechend mit einer Stammlösung von 1,5 mg/ml verfahren, so daß sich folgende sechs Standardkonzentrationen ergaben: 150 mcg/ml, 75 mcg/ml, 37,5 mcg/ml, 18,75 mcg/ml, 9,375 mcg/ml, 4,6875 mcg/ml.

Auf jeder Platte wurden nun die Löcher der mittleren Reihe mit je 0,1 ml der Standardreihe beschickt. Jede zu untersuchende Blutprobe wurde auf einer Platte zweimal aufgetragen, so daß jede Hemmhofgrößenbestimmung auf einer Doppelablesung beruhte. Bestand eine Differenz zwischen beiden Hemmhofgrößen, so wurde die Probe auf einer neuen Platte noch einmal bestimmt.

Die Abmessung der Hemmhoofgröße erfolgte mittels eines von Bauer et al (1) angegebenen Spezialgerätes.

Da die Hemmhoofgröße und die Penicillinkonzentration in einer Exponentialfunktion voneinander abhängig sind, könnten die Penicillin-Blutspiegel-Konzentrationen auf zeichnerischem Wege ermittelt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch die Konzentrationsbestimmungen durch ein Computerprogramm durchgeführt. * Die Vorteile des Computerprogramms liegen einerseits in einer exakten Berechnung der gesuchten Konzentrationen, zum anderen wird durch die Angabe eines Korrelationskoeffizienten r ein Maß für die Genauigkeit bei der Durchführung des Plattenlochtests angegeben. Das Maximum der Genauigkeit, die sich mit dem Plattenlochtest erzielen läßt, liegt bei einem Fehler von 10 % (1).

* Für die Erstellung dieses Programms und die stets hilfreiche Unterstützung bin ich Frau Dipl.-Math. Doris Müller, Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, zu Dank verpflichtet.

2.2.5. Kontrollversuche

Um auszuschließen, daß die beobachteten EEG-Veränderungen durch andere Faktoren, wie z.B. Elektrolytverschiebungen oder Änderungen der Osmolarität bedingt waren, wurden folgende Kontrollversuche durchgeführt, wobei jeweils ein Parameter der Zusammensetzung der Infusionslösung, bei unverändertem Volumen (50 ml), geändert wurde.

- a) Es wurde der wirksame Bestandteil des Penicillinmoleküls, die anionische Struktur, durch das indifferente Anion Cl^- ersetzt, indem 50 ml einer isotonen NaCl-Lösung über 50 Minuten infundiert wurden.
- b) Die Penicilline wurden durch Lösen in Kochsalzlösungen auf Isotonie des Tierblutes eingestellt. Das Volumen von 50 ml wurde über 50 Minuten infundiert.

Alle Tiere ($n = 8$) der Gruppe A zeigten während und nach dem Versuch ein unverändert normales EEG, während alle Tiere der Gruppe B ($n = 6$) die gleichen pathologischen Veränderungen wie alle anderen Versuchstiere zeigten.

2.2.6. Statistisches Auswertungsverfahren

- a) Die einzelnen Werte werden in Tabellen aufgeführt und graphisch dargestellt.

- b) Es werden die statistischen Maßzahlen, arithmetische Mittel- und Standardabweichungen berechnet.
- c) Zur Prüfung auf unterschiedliche Wirkung der verabfolgten Substanzen wird pro Tier die Anzahl der Spikes innerhalb von 120 Minuten als Meßvariable verwandt. Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgt mit dem parameterfreien Test nach Steel and Dwass (23). Der kritische Wert beträgt bei 3 Gruppen und 6 Beobachtungen pro Gruppe 55, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

3. Ergebnisse

3.1. Oxacillin

Bei allen 6 Versuchstieren entwickelten sich unter der Infusion regelmäßig charakteristische EEG-Veränderungen. Als erstes Zeichen einer toxischen Schädigung des Zentralnervensystems traten im EEG einzelne Spitzenpotentiale auf, die über frequente spike and wave Paroxysmen zum generalisierten Krampfanfall führten (Abb. 1). Die maximal während des Versuchs erreichte Oxacillinkonzentration betrug $1743,5 \pm 169,0$ mcg/ml (Abb. 2).

Bereits 10 Minuten nach Versuchsbeginn konnten bei 5 von 6 Versuchstieren $3,8 \pm 0,8$ Spikes pro 10 Sekunden gezählt werden. Nach 20 Minuten fanden sich bei allen Versuchstieren

Zeichen einer zentralnervösen Schädigung in Form von Spikes. Zum Zeitpunkt der höchsten Blutspiegelkonzentration in der 50. Minute konnten $16,6 \pm 2,69$ Spikes pro 10 Sekunden registriert werden. Nach der 50. Minute, als die Blutspiegelkonzentration bereits wieder abfiel, konnte ein weiterhin konstantes Ansteigen der Spitzenpotentiale pro Zeiteinheit beobachtet werden. Mit $34,33 \pm 5,88$ Spikes pro 10 Sekunden in der 120. Minute war, 70 Minuten nach Infusionsende, das Maximum der neurotoxischen Wirkung noch nicht überschritten (Abb. 3).

3.2.

Cloxacillin

Auch unter der Infusion von Cloxacillin traten bei allen 6 Versuchstieren tiefgreifende EEG-Veränderungen auf. Neurotoxische Erscheinungen in Form von Myoklonien und generalisierten Krampfanfällen konnten bei Cloxacillin deutlicher als bei der Oxacillinversuchsreihe beobachtet werden. 3 von 6 Tieren boten 10 Minuten nach Versuchsbeginn bereits neurotoxische Veränderungen im EEG ($4,33 \pm 0,8$ Spikes/10 Sec.), in der 20. Minute konnten bei allen Tieren neurotoxische Erscheinungen, $10,83 \pm 2,80$ Spikes/10 Sec., beobachtet werden. Wie bei Oxacillin nahmen auch bei Cloxacillin nach Infusionsende in der 50. Minute die pro Zeiteinheit gezählten Spitzenpotentiale von $30,83 \pm 7,70$

in der 50. Minute bis auf $47,16 \pm 4,73$ Spikes/10 Sec.
in der 120. Minute zu, so daß das Maximum der neurotoxischen Nebenwirkung nach Versuchsende noch nicht überschritten war (Abb. 3). Der Verlauf der Blutspiegelkurve wird aus Abb. 2 ersichtlich. Die maximal erreichte Konzentration betrug $2106,8 \pm 129,9$ mcg/ml.

3.3. Dicloxacillin

Bei dieser Versuchsgruppe konnten bereits nach 10 - 17 Minuten ausgeprägte generalisierte Krampfanfälle beobachtet werden. Der Verlauf der Penicillinkonzentration ist in Abb. 2 wiedergegeben. 10 Minuten nach Versuchsbeginn waren bei einer Konzentration von $1001,1 \pm 56,4$ mcg/ml $4,5 \pm 0,9$ Spikes/10 Sec. zu beobachten. Nur 10 Minuten später wurden bereits $29,0 \pm 3,1$ Entladungen pro Zeiteinheit gezählt. Bei allen Versuchstieren führte das Überschreiten einer Konzentration von $1885,1 \pm 115,2$ mcg/ml in der 30. Minute zum generalisierten Krampfanfall, der bei 5 von 6 Versuchstieren zwischen der 33. und der 47. Minute zum Exitus letalis führte. Der Anstieg der pro Zeiteinheit gezählten Spikes wird aus Abb. 3 ersichtlich.

3.4. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, überschreitet die berechnete Rangsumme von 54,00 den kritischen Wert von 55 nicht.

(Siehe Methode nach Steel and Dwass.) Dieser beobachtete Unterschied muß statistisch als mutmaßlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden angesehen werden. Die Verteilung der Werte für die beiden Gruppen ist in Abb. 4 dargestellt.

Dicloxacillin war in der obengenannten Weise nicht mit Oxacillin und Cloxacillin zu vergleichen, da die Tiere bereits nach 33 - 47 Minuten ad exitum kamen.

Tabelle 2

Statistischer Vergleich der pro
Versuch insgesamt aufgetretenen
Spikes nach Gabe von Oxacillin
und Cloxacillin (Methode nach
Steel and Dwass)

<u>Oxacillin</u>		<u>Cloxacillin</u>	
Maßzahl	Rangzahl	Maßzahl	Rangzahl
167,00	5,00	199,00	8,00
155,00	4,00	304,00	12,00
128,00	2,00	280,00	11,00
205,00	9,00	234,00	10,00
107,00	1,00	174,00	7,00
136,00	3,00	172,00	6,00
	24,00		54,00

4.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß es bei hochdosierter intravenöser Applikation von Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin beim Kaninchen regelmäßig, jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt, zu neurotoxischen Nebenwirkungen kommt. Zunächst traten im EEG Spikes, Spike-wave-Paroxysmen und schließlich generalisierte Krampfanfälle auf (Abb. 1).

In einer Vorversuchsreihe konnte gezeigt werden, daß bei extrem hoher Dosierung (ca. 5,8 mMol/kg) alle drei Penicilline zum Exitus letalis führten. Erste EEG-Veränderungen traten bei allen drei untersuchten Penicillinen bereits nach 10 Minuten bei Blutspiegeln zwischen $595,7 \pm 25,2$ und $1001,1 \pm 56,4$ mcg/ml auf.

Auffällig war, daß die pathologischen EEG-Veränderungen in allen Versuchen, wenn sie einmal aufgetreten waren, während des Versuchs weiter zunahmen, auch wenn die Penicillinkonzentration im Blut fast zum Nullwert zurückgekehrt war. Dies deutet darauf hin, daß bei den stark eiweißgebundenen Penicillinen eine Verteilung in das Gewebe nur langsam stattfindet und nach Infusionsende eine Eliminierung nur langsam erfolgt.

Auch beim Menschen persistierten EEG-Veränderungen noch mehrere Stunden nach Absetzen des Penicillins, oder verstärkten sich zum Teil sogar noch (Köhler et al).

Es muß angenommen werden, daß die unterschiedliche Neurotoxizität der untersuchten Penicilline auf die verschiedenartige Lipophilie zurückgeführt werden kann (Weihrauch et al).

Der Verteilungskoeffizient, durch den die Lipophilie charakterisiert wird, lag bei Dicloxacillin mit $4,149 \pm 0,327$ deutlich über dem Verteilungskoeffizienten von Oxacillin ($1,287 \pm 0,111$) und Cloxacillin ($1,781 \pm 0,136$). Daraus läßt sich im Zusammenhang mit den Daten der vorliegenden Arbeit schließen, daß das stark lipophile Dicloxacillin rascher Membranen, beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke, durchwandert und eine größere Affinität zu lipophilen Gewebsstrukturen hat, z. B. zu dem zentralnervösen System, als das weniger lipophile Oxacillin und Cloxacillin.

In den letzten 1 1/2 Jahrzehnten wurde u.a. unter dem Einfluß von Spitzzy eine immer höhere Dosierung der Penicilline vorgenommen. Dies ist bei Penicillin G, Carbenicillin und Ampicillin sicher richtig und in gewissem Rahmen sinnvoll. Dennoch ist einer derartigen Höchstdosierung eine toxikologische Grenze gesetzt. Insbesondere bei Niereninsuffizienz, wo durch eine Halbwertszeitverlängerung höhere Blutspiegel entstehen, ist eine solche Dosierungsbegrenzung zu beachten. Die

hier angesprochenen Substanzen, Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin haben ihre Indikation nahezu ausschließlich bei Staphylokokkeninfektionen. Diese können mit relativ niedrigen Konzentrationen der genannten Substanzen gut bekämpft werden. Eine fortlaufende Dosissteigerung dieser Isoxazolympenicilline ist also durchaus nicht immer sinnvoll. Daß sie nicht ungefährlich ist, zeigt die vorliegende Untersuchung.

Die beobachtete neurotoxische Wirkung trat auf, wenn etwa 1 g/kg gegeben wurde. Die beim Menschen erforderlichen Dosen, bei denen ausreichende Plasmaspiegel erreicht werden, liegen wesentlich niedriger. Von den Herstellerfirmen werden maximal etwa 70 mg/kg empfohlen. Zwischen diesen maximalen Dosen und den von uns im Tierversuch verwandten liegt etwa der Faktor 14.

Dennoch muß auf zwei Punkte hingewiesen werden:

- a) Die genannten Isoxazolympenicilline werden in fixen Kombinationen mit Ampicillin und Carbenicillin angeboten (Ampiclox^R, Totocillin^R). Werden diese fixen Kombinationen bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben, können erhebliche Spiegel der genannten Isoxazolympenicilline erzielt werden. Bei Gabe dieser starren Kombinationen bei vorliegender Niereninsuffizienz wird sich die Bemessung der Höchstdosis am Isoxazolympenicillin orientieren müssen.

b) Weiterhin zeigt die vorliegende Untersuchung, daß bei schwer erreichbaren Staphylokokkeninfektionen z.B. in transzellulären Räumen oder im Knochenmark eine fortlaufende Dosissteigerung zwar durchaus höhere Spiegel in den genannten, schwer erreichbaren Geweben, erzielen könnte, daß eine solche fortlaufende Dosissteigerung aber nicht ohne weiteres empfohlen werden kann. Bei besonders gelagerten, schwierigen klinischen Fällen sollte eine fortlaufende elektroenzephalographische Überwachung des Patienten diskutiert werden.

5. Zusammenfassung

Die Wirkung hoher Dosen von Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin auf das Zentralnervensystem wurden beim Kaninchen an Hand fortlaufender EEG-Aufzeichnungen und Blutspiegelbestimmungen untersucht. Die Penicilline wurden über einen Zeitraum von 50 Minuten infundiert. Alle drei Präparate führten schon nach 10 Minuten bei mittleren Konzentrationen zwischen $597,7 \pm 25,2$ und $1001,1 \pm 56,4$ mcg/ml zu zentralnervösen epileptiformen Veränderungen, deren Erscheinungsbild sich äußerlich und elektroenzephalographisch mit zunehmender Konzentration steigerte. Während des Versuchsablaufs ließ sich eine deutlich höhere neurotoxische Potenz von Dicloxacillin als von Oxacillin oder Cloxacillin vermuten; statistisch war dies jedoch nicht zu belegen. Es wird diskutiert, daß der

unterschiedliche lipophile Charakter der Penicilline für ihre verschiedene neurotoxische Potenz verantwortlich ist. Auf Grund der vorliegenden Arbeit sollte bei extrem hoher Dosierung der Isoxazolylpenicilline und gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz eine elektroenzephalographische Überwachung des Patienten diskutiert werden.

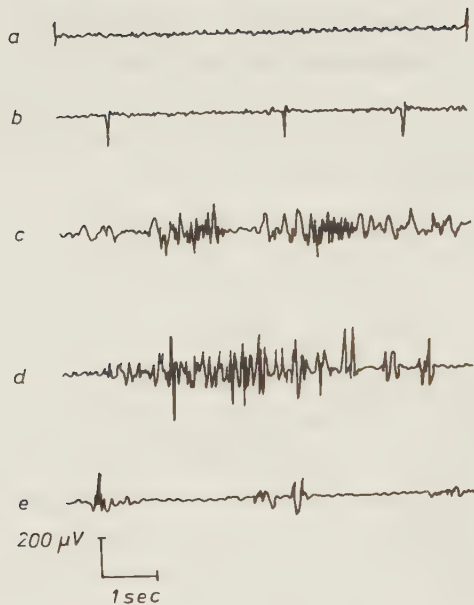


Abb. 1: Durch Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin induzierte charakteristische Veränderungen des Elektroenzephalogramms

- a) Normaler Rhythmus beim wachen Tier vor Versuchsbeginn
- b) Auftreten einzelner Spikes
- c) Unregelmäßige spike-wave Paroxysmen
- d) Anhaltende spike and wave Bildung mit gleichzeitigem Auftreten eines generalisierten Krampfanfalls
- e) Nur noch wenige Spikes bei fast vollständig erloschenem Grundrhythmus kurz vor Eintritt des Exitus letalis

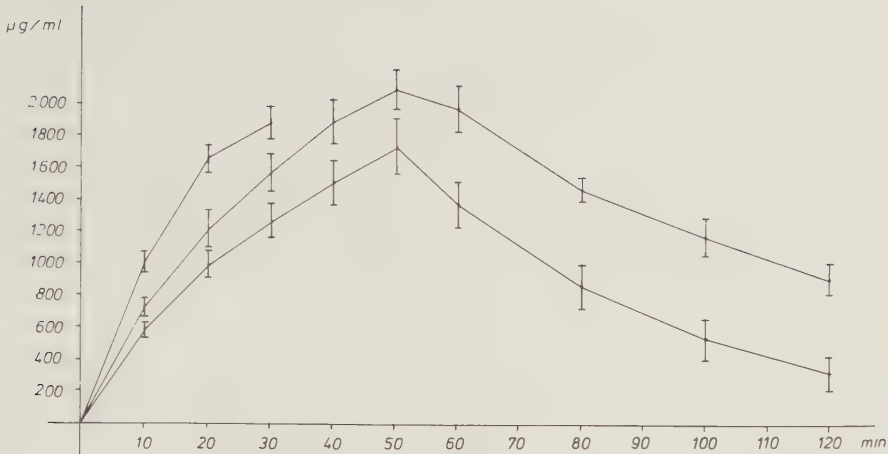


Abb. 2 : Blutspiegelkurven der drei Penicilline während einer Infusion von 6 mMol ca. 2,553 mMol/kg über 50 Minuten. (Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte pro Zeiteinheit.)

Die Absolutmengen der jeweils infundierten Penicilline
betrugen: Oxacillin 2,64 g
Cloxacillin 2,85 g
Dicloxacillin 3,06 g

Oxacillin:	untere Kurve
Cloxacillin:	mittlere Kurve
Dicloxacillin:	obere Kurve

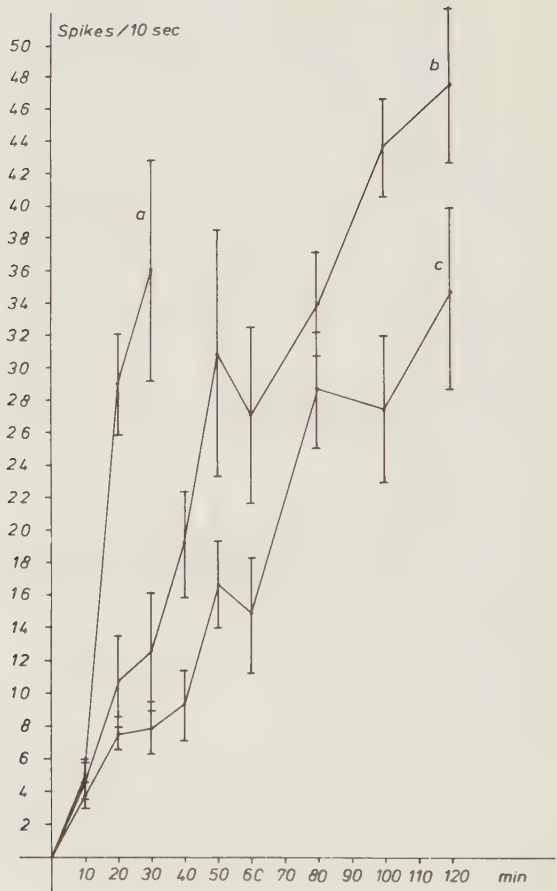


Abb. 3 : Halbquantitative Auswertung der elektroenzephalographischen Aufzeichnungen während und nach der Infusion von Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin. Die Kurve ergibt sich aus der Summe der pro 10 Sekunden gezählten Spikes (Potentiale über 250 mcV), die zu den angegebenen Zeiten registriert wurden. (n = 6 für jedes Penicillin)
(Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte pro Zeiteinheit.)

- a) Dicloxacillin
- b) Cloxacillin
- c) Oxacillin

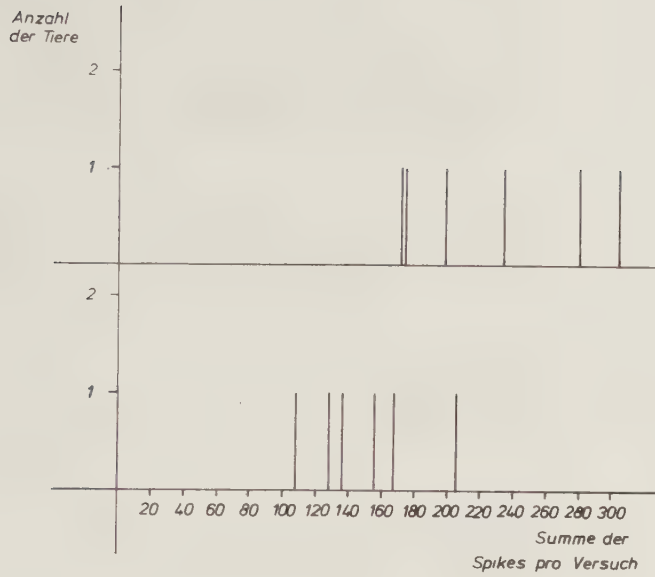


Abb. 4 : Anzahl der Spikes pro Tier innerhalb von 120 Minuten
für die Gruppen Oxacillin (unten) und Cloxacillin (oben).

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Bauer, K., Hiltmann, R., Schmid, J., Auhagen, E.:
Neue kristallisierte Penicillinsalze und ihre Prüfung
auf Depotwirkung am Kaninchen
Medizin und Chemie Band V 1956
2. Bloomer, H. A., L. J. Barton and R. K. Maddock:
Penicillin induced encephalopathy in uremic patients
J. Amer. med. Ass. 200, 121 (1967)
3. Bormann, J. B. and Z. Eyal:
Neurotoxic effects of large doses of penicillin administered
intravenously
Arch. Surg. 97, 662 (1968)
4. Conway, M. B., E. Beck and J. Sommerville:
Penicillin encephalopathy
Postgrad. med. J. 44, 891 (1968)
5. Deisenhammer, E.:
Zentralnervöse Erscheinungen
Symposium Wien 1969, Hochdosierte Penicillintherapie.
Biochem. Ges. Wien
6. Dobbels, A. R. C., J. D. Seamans and P. Gloor:
Penicillin epilepsy. Studies on the blood brain barrier
during cardio-pulmonary bypass J. thorac. cardiovasc.
Surg. 52, 469 (1966)
7. Gogolak, G., R. Kolb and C. Stumpf:
Experimentelle Untersuchungen über die konvulsive
Wirkung von Benzylpenicillin, Ampicillin und Oxacillin
Wien, Klin. Wchschr. 82, 457 (1970)

8. Heilmeyer, L. Plembel, M., Otten, H.:
Antibiotikafibel
3. Auflage, Stuttgart 1969
9. Hewitt, W. L.:
The Penicillins of Strategy on Tactics
Jama 185, 264 (1963)
10. Hitzenberger, G. and G. Zinner:
Therapie mit hohen Dosen Penicillin G bei urologischen
Erkrankungen
Wien, Klin. Wchschr. 76, 914 (1964)
11. Höffler, D.:
Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz
Habilitationsschrift, Mainz 1971
12. Johnson, H. C., Walker, A. E.:
J. Amer. Med. Ass. 127, 217 (1945)
13. Köhler, M., Weihrauch, T. R. et al
Haemolysis and other-side effects in high dose
intravenous dicloxacillin therapy
In Vorbereitung
14. Kurtzmann, N. A., P. W. Rogers and H. R. Harter:
Neurotoxic Reaction to Penicillin and Carbenicillin
Jama 214, 1320 (1970)
15. Love, D. W., Salter, F. J.:
Penicillin and Carbenicillin induced neuroencephalopathy.
Drug Intelligence and clinical Pharmacy Vol. 5 Nov. 1971

16. Nebe, K.:
Untersuchungen über Resorption einer Kombination von
Erythromycin und Bromhexinhydrochlorid
Promotionsschrift, Mainz, 1972
17. New, P. S. and C. E. Wells:
Cerebral toxicity associated with massive intravenous
penicillin Therapy
Neurology 15, 1053 (1965)
18. Oldstone, M. B. A. and E. Nelson:
Central nervous system manifestations of penicillin
toxicity in man
Neurology 16, 693 (1966)
19. Prior, H. J.:
Untersuchungen über die Neurotoxizität von Carbenicillin
und Ticarcillin
Promotionsschrift - in Vorbereitung
20. Salter, C. O., Kjelstand, K. M., Matsen, J. M.:
Therapie severe Pseudomonas aeruginosa infections
J. chron. Dis. 24, 19 (1971)
21. Seamans, K. B., P. Gloor, A. R. C. Dobbels and J. D. Wyant:
Penicillin induced seizures during cardiopulmonary bypass
N. Eng. J. Med. 278, 861 (1968)
22. Smith, M., P. J. Lerner and L. Weinstein:
Neurotoxicity of "massive" intravenous therapy with penicillin
Arch. Intern. Med. 120, 47 (1967)

23. Steel, Dwas:
Simultaneous statistical interference R. G. Miller Mc. Graw Hill
Book Company New York 1966
24. Weihrauch, T. R., et al:
Die Bedeutung der Lipophilie für die Neurotoxizität der Penicilline
- in Vorbereitung
25. Weinstein, L., P. J. Lerner and W. H. Chew:
Clinical and bacteriologic studies of the effect of "massive"
doses of penicillin on infections caused by gram-negative Bacilli
N. Eng. J. Med. 271, 525 (1964)
26. Whelton, A., Carter, G., Garth, M., Darwish, M. O., Walker, W.
Carbenicillin induced acidosis and seizures.
J. Amer. med. Ass. 218, 1942 (1971)
27. Zinner, G.:
Hochdosierte Penicillin-Behandlung in der Urologie
Symposium Wien 1969, Hochdosierte Penicillin-Therapie.
Biochem. Ges. Wien

Herrn Prof. Dr. med. Höffler,
Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat Kriegelstein
und Herrn Dr. med. Weihrauch
bin ich wegen der stets hilfreichen Unterstützung
bei der Erstellung dieser Arbeit zu Dank ver-
pflichtet.

Herbert Kubitz a

6200 Wiesbaden, 21. August 1975

Arndtstr. 3

L e b e n s l a u f

Ich, Herbert Kubitz a, wurde am 6. Mai 1948 in Frankfurt/M.-Höchst als einziges Kind der Eheleute Dr. Otto Kubitz a und Lydia Kubitz a geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich in Wiesbaden die Volksschule, von 1959 bis 1967 die Oranienschule - Gymnasium für Jungen - in Wiesbaden. Am 23. Juni 1967 legte ich mein Abitur ab und begann im gleichen Jahr in Mainz Humanmedizin zu studieren. Nach sechsjährigem Studium in Mainz bestand ich am 11. Dezember 1973 die ärztliche Prüfung.

Während meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit war ich in den Universitätskliniken Mainz, dem Krankenhaus „Paulinenstift“ Nastätten und den Städtischen Kliniken Wiesbaden jeweils 4 Monate angestellt.

Seit dem 2. Juni 1975 bin ich als wehrpflichtiger Stabsarzt in Mainz tätig.

1971 heiratete ich Monika Dörr, geb. am 21. Mai 1949. Seit 1971 ist meine Frau Lehrerin; unsere Ehe ist kinderlos.

